

Diurétiques mercuriels et coagulation sanguine

THÈSE de

Irving SPITZER

de

MONTRÉAL - CANADA

Thèse N° 2410

**GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0025

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Centre de Transfusion sanguine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Dr R. Fischer

Diurétiques mercuriels et coagulation sanguine

THÈSE de

Irving SPITZER

de

MONTRÉAL - CANADA

Thèse N° 2410



GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le Docteur Roger Fischer, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2410

Que Monsieur le Docteur R. Fischer, Directeur du Centre de Transfusion sanguine, veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse.

Ma profonde gratitude va à Monsieur le Docteur R. Della Santa, médecin adjoint au Centre de Transfusion sanguine, pour m'avoir suggéré le sujet de cette thèse et en avoir accepté la direction. Ses conseils précieux et son aide m'ont beaucoup facilité l'élaboration de ce travail.

Je tiens à exprimer également mes remerciements à Monsieur le Professeur G. Bickel, Directeur de la Clinique Médicale de l'Hôpital Cantonal, qui a mis à ma disposition les malades de son service pour mon matériel clinique, et à Messieurs les Docteurs J. Odier et J.-L. Roux, chefs de clinique, pour leur aide bienveillante.

Enfin, mes remerciements vont à Mademoiselle Brutsch, ancienne laborantine en Hématologie au Centre de Transfusion, pour son amabilité à mon égard.

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

pour leur aide constante.

Introduction.

L'emploi des mercuriels comme substance diurétique date de 1920, lorsque le Novasurol, le premier composé organique de mercure fut introduit comme agent anti-syphilitique, mais par pur hasard, son action sur la diurèse fut remarquée par un étudiant en médecine viennois. Depuis lors, son association avec la digitale est devenue la thérapeutique usuelle dans l'anasarque des insuffisances cardiaques, et il n'est pas exagéré de dire que des millions de malades hydropiques ont été soulagés par une injection hebdomadaire d'un dérivé mercuriel.

Certains auteurs se sont demandés si l'emploi si répandu des diurétiques mercuriels n'occasionnerait pas quelques effets secondaires indésirables et parmi ces inconvénients l'hypercoagulabilité sanguine occupe la première place. Néanmoins, l'opinion des auteurs est divisée et le problème est encore actuellement à l'étude.

Analyse des travaux récents.

a) Auteurs admettant une hypercoagulabilité sanguine secondaire à l'action des diurétiques mercuriels :

Déjà, en 1946, MACHT 1) dans un travail expérimental sur le lapin, note une augmentation thromboplastique due à la Mercuhydrine, à la Mercupurin et au Salyrgan injectée par voie i.m. ou i.v. Cet auteur trouve que 1-2 heures déjà après l'administration du médicament, le temps de coagulation est réduit de 40-80% suivant le produit employé.

PERE 2), en 1950, étudia les effets de la digitale, de la strophantine et de la Novurit sur la coagulation sanguine. Il examine, sur une série de 105 malades, le temps de prothrombine et la concentration de la fibrinogène. Tandis que pour la digitale et la strophantine le raccourcissement est de 9,8% et 11,3% respectivement, il trouve 50,4% pour le Novurit. La concentration de fibrinogène reste normale. En se rappelant que la Novurit avait produit une diurèse considérable, l'auteur conclut qu'il existe un rapport entre l'accélération de la coagulation sanguine et la diurèse. Il donne comme explication l'augmentation de la concentration en thromboplastine libre dans le sang.

En 1945, VOLIN, LEVITT et MARTIN, 3) sur une étude de plusieurs cas de mort par arrêt cardiaque après l'administration de diurétiques mercuriels notent, sans donner de précisions, que ces substances auraient eu un effet thrombosant.

MARKIN, 4) en 1949, dans une considération générale des inconvénients des diurétiques mercuriels dans le traitement de l'anasarque de l'insuffisance cardiaque, est le premier à relever la possibilité de faire de l'hémoconcentration à la suite d'une grande déshydratation, laquelle, avec la sédation et l'inactivité de l'alitement, encouragerait la formation de thrombose.

En 1949, RUSSEK et ZOHMAN 5) remarquent que, quoique l'administration des diurétiques mercuriels soient très bien tolérés en général et que des effets nocifs soient très rares, relatent les cas de 3 malades âgés, atteints d'insuffisance cardiaque congestive, qui ont fait une thrombose cérébrale avec hémiplégie après l'injection i.v. de ce médicament. Le diagnostic est confirmé à l'autopsie. Les auteurs discutent aussi la possibilité de précipiter par ce moyen une thrombose coronarienne sur un système coronaire déjà atteint.

En 1950, ANDERSON et HULL 7) font administrer aux malades atteints d'insuffisance cardiaque congestive, du dicoumarol pour parer aux dangers de complications thrombo-emboliques par le traitement classique de digitale et diurétiques mercuriels. Ils amènent ainsi le taux de prothrombine entre 10-30% chez 147 malades; 150 autres malades servent de contrôles. Leurs statistiques globales montrent : ceux traités au dicoumarol, complications thrombo-emboliques, 2% ; le groupe contrôle : complications 8%. Dans le groupe traité il y avait 11 décès (7,5%) ; dans le groupe contrôle, 20 décès (13,3%). Fait important, chez les décédés traités au dicoumarol, on ne trouvait pas à l'autopsie de thromboses, embolies ou infarctus; dans le groupe contrôle, dans 10 cas autopsiés il y avait 8 cas de thromboses, infarctus et embolies frais dans divers organes (cerveau, intestin grêle, poumon et myocarde)

D'après MARVEL et SHULLENBERGER 8) les accidents thrombo-emboliques chez les malades atteints d'insuffisance cardiaque congestive et traité par les diurétiques mercuriels seraient dûs à une rapide déshydratation provoquée par la diurèse massive déclenchée par le médicament. Dans une série de 15 cas, environ 25% ont fait des complications thrombo-emboliques certaines. Ces auteurs ont l'impression que l'hémoconcentration et l'augmentation de la viscosité produite par la diurèse jouent le rôle essentiel dans la pathogenèse des complications citées. Ils trouvent la valeur hématocrite augmentée au moment

où ils constatent des signes cliniques de complications thrombo-emboliques, notamment entre le 6ème et le 9ème jour de traitement; mais moins constantes sont les valeurs de temps de prothrombine, l'élévation du taux de fibrinogène et l'augmentation des facteurs globuliniques. Ils citent les travaux de POLL et STERN (1948), de SCHROEDER (1949) et de SOLOFETT et ZATUCHINI (1949) qui ont montré qu'une diurèse rapide peut donner de la faiblesse, de la confusion mentale, du collapsus vasculaire et même la mort. FISHBERG 13) a vu beaucoup d'infarctus pulmonaires pendant la convalescence des insuffisances cardiaques, dû apparemment à la libérations des thrombis muraux du coeur droit. Marvel et Shullenberger préconisent une thérapeutique prophylactique anticoagulante associée aux traitements habituels de l'insuffisance cardiaque congestive.

Dans un important travail, BEAUMONT et LENEGRE 12) trouvent que chez 105 témoins le temps de prothrombine mesuré selon la technique de Quick et le test de tolérance à l'héparine selon la méthode de Soulier, sont d'une constance remarquable. Ces résultats ont été pris comme indice de la normale et les variations trouvées dans les autres groupes ont été comparées à cet étalon. Ils ont trouvé qu'au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque chez 83 malades, le test de Soulier montrait une hypercoagulabilité dans l'ensemble des cas. Dans 10 cas ne recevant que de la Digitaline, le test de Soulier tend à revenir vers la normale rapidement. Dans 26 cas recevant à la fois de la Digitaline et des diurétiques mercuriels, il apparait une hypercoagulabilité dans tous les cas. Cette modification est précoce, dès la 48ème heure, parfois dès la 24ème heure. Son intensité est variable mais la grande majorité des cas est facilement interprétable par rapport au temps témoin du test de Soulier et est observé jusqu'au 16ème jour du traitement. L'analyse clinique de ces 26 malades montre que 14 d'entre eux, c'est-à-dire, le 54% eurent au cours du traitement des complications thrombo-emboliques certaines (thromboses veineuses périphériques, pulmonaires, intra-auriculaires, et dans 3 cas, des thromboses artérielles périphériques) et vérifiés à l'autopsie dans 6 cas. Ces complications sont apparues en pleine phase d'hypercoagulabilité, celle-ci ayant précédé les symptômes cliniques de 1 à 20 jours, en moyenne de 8 jours. Chez les 12 malades qui n'ont apparemment pas eu de complications thrombo-emboliques, le test de Soulier est redescendu vers la normale aux environs du 8ème jour. Chez les 14 malades ayant eu ces complications, l'hypercoagulabilité a persisté ou s'est même accrue durant toute la période d'observation, soit 16 jours. Dans les insuffisances ventriculaires droites de coeur pulmonaire chronique, on note chez 12 malades que le Soulier est augmenté dans la majorité des cas;

une hyperglobulie et une augmentation du volume globulaire, un ralentissement de la vitesse de sédimentation et une hyperprodermie.

Quasi constance d'horaire dans l'apparition de troubles après une première injection; absente parfois à la 24ème heure, presque à son maximum à la 48ème heure et elle persiste pendant toute la durée de l'observation, soit 16 jours; pas de modification aussi nette par la Digitaline seule; exemple d'un cas observé chez une malade hypertendue ne recevant pas de Digitaline, n'ayant aucun trouble hémodynamique et un Soulier normal, qui après une seule injection d'un diurétique mercuriel (Novurit) a vu le temps de Soulier tomber de 11 à 6 minutes en l'espace de 3 jours.

En résumé, les auteurs sont obligés de se rendre à l'évidence que l'hypercoagulabilité précédait la thrombose et que la thérapeutique a joué un rôle dans son apparition. Ils considèrent les diurétiques mercuriels comme principaux responsables des complications thrombo-emboliques pendant le traitement des insuffisances cardiaques. Ils voient un rapport existant entre l'apparition de l'état de l'hypercoagulabilité et la disparition soudaine des oedèmes, la diurèse marquée et la chute de poids par un traitement aux diurétiques mercuriels.

GORMSEN 11) trouve des différences appréciables en ce qui concerne les complications thrombo-emboliques chez une série de 116 malades traités "énergiquement" à la digitale et aux diurétiques mercuriels par voie i.v. où la diurèse était rapide et la viscosité du sang augmentée; 32% des survivants (80 malades) avaient des complications pulmonaires thrombo-emboliques tandis qu'une autre série de 99 malades a reçu un traitement conservateur moins intense mais avec les mêmes médicaments sans complications thrombo-emboliques. L'auteur termine avec l'avis qu'un traitement préventif aux anticoagulants devrait s'imposer et que les malades qui ont fait des complications thrombo-emboliques ont, en général, montré une plus grande diurèse, quoique ce rapport n'est pas absolu.

- b) Auteurs niant la réalité de l'hypercoagulation sanguine secondaire à l'action des diurétiques mercuriels.

FROMENT 9) se demande s'il y a danger d'utiliser largement les diurétiques mercuriels dans le traitement des insuffisances cardiaques. Sur une études de 50 cas d'insuffisance cardiaque congestive traités simultanément par les digitaliques, les diurétiques mercuriels et de la restriction hydro-sodique, l'auteur arrive à la conclusion que les diurétiques mercuriels ne risquent pas d'augmenter

la tendance à l'hypercoagulabilité sanguine et à la thrombose vasculaire. L'étude de la coagulabilité reposait sur la mesure du taux de prothrombine par la méthode de Quick et sur l'épreuve de la tolérance à l'héparine *invitro*. A son avis, il ne semble pas non plus qu'il y ait nécessité d'associer systématiquement un traitement anticoagulant et diurétiques mercuriels.

Connaissant les travaux de Beaumont et Lenègre, de Macht et Pere, CAHEN, ITHIER et FROMENT (10) se sont posés la question, à savoir, si les diurétiques mercuriels créent un réel danger de thrombose chez les malades en insuffisance cardiaque. Ils ont traité 50 cas par de la digitale *i.v.*, l'aminophylline *i.v.*, la Novurit *i.v.* et un régime hyposodique. Leur contrôle de la coagulabilité sanguine était le temps de prothrombine selon Quick et le test de tolérance à l'héparine selon Soulier. Le nombre d'injections de Novurit variait entre 2 à 36 pour la majorité des malades, la durée du traitement entre 9 et 80 jours. Un malade a reçu 110 injections pendant un an, un autre, 140 injections pendant 16 mois. Les auteurs ont noté 15 cas d'hypercoagulabilité d'intensité variable, dont seulement 5 durables ou progressifs, les autres étant légers ou transitoires et rétrocedant rapidement malgré la poursuite du traitement; 2 de ces cas-là étaient déjà légèrement mais nettement hypercoagulables avant le traitement. Il y avait 1 décès chez un malade atteint de péricardite tuberculeuse hémorragique. L'évolution clinique était favorable chez la plupart des malades. L'autopsie pratiquée chez 4 décédés ne révélait pas de thrombose, mais il faut noter que les veines des extrémités inférieures n'avaient pas été explorées.

Les auteurs concluent que l'énorme bénéfice que tirent les malades atteints d'insuffisance cardiaque par un traitement approprié aux diurétiques mercuriels n'est pas modifié par leur étude; ils ne voient chez leurs 50 malades aucune raison de limiter les injections ou d'ajouter d'emblée des anticoagulants comme avaient suggérés Beaumont et Lenègre.

CONCLUSIONS

Les opinions sont contradictoires en ce qui concerne l'effet hypercoagulant des diurétiques mercuriels mais la majorité des auteurs s'accordent à croire à l'affirmative.

Ces contradictions s'expliquent par leur méthode de travail :

a) Certains auteurs comme MACHT ont fait des travaux purement expérimentaux sur le lapin dont l'équilibre de l'hémostase est assez différent de celui de l'homme.

b) Une seconde catégorie d'auteurs s'adonnent à de simples constatations cliniques sans présenter de statistiques assez importantes.

c) Les auteurs ayant fait appel aux méthodes de contrôle de laboratoire ont usé de tests souvent induffisamment sensibles pour le dépistage d'une hypercoagulabilité sanguine ou ont utilisé des méthodes non comparables. Seuls Beaumont et Lenègre d'une part et Froment et ses collaborateurs d'autre part se sont basés sur le test de tolérance à l'héparine. Ils arrivent, néanmoins, à des conclusions opposées.

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé utile de reprendre l'étude de ce problème avec des méthodes sensibles et fidèles qui seront exposées plus loin.

ETUDE DES CAS PERSONNELS .

Notre étude comprend l'analyse du comportement de l'équilibre dynamique de la coagulabilité sanguine avant et après l'injection d'un diurétique mercuriel.

a) Matériel employé : 12 cas (13 examens)

12 cas, 10 femmes et 3 hommes âgés de 42 à 72 ans
présentant diverses affections d'ordre circulatoire.

affections cardiaques : 11 cas (dont 7 en état de dé-
cirrhose alcoolique : 1 cas compensation à des
degrés divers)

b) Conditions d'observations :

Examinés à jeun avant et 24 ou 48 heures après injection de divers diurétiques mercuriels (Novurit, Thioméline, Salyrgan).

c) Examens de laboratoire

1) Examens généraux :

globules rouges
globules blancs
hémoglobine
valeur hématocrite
protides totaux

vitesse de sédimentation globulaire

2) Examens de la coagulation sanguine.

thrombocytes

temps de prothrombine du plasma (Quick)

temps de prothrombine du plasma dilué à 12,% (Link, Schapiro)

test de tolérance à l'héparine in vitro (Soulrier)

Thrombélastogramme (Hartert).

Il n'est pas nécessaire d'insister sur les examens généraux dont les modalités techniques sont bien connues. Ils sont destinés à mesurer indirectement les modifications biologiques induites par la diurèse provoquée. Par contre, il est nécessaire de développer brièvement les méthodes d'exploration de la coagulation sanguine qui nous intéressent particulièrement dans ce travail.

Selon l'excellente expression de Feissly, nous avons cherché à réaliser une sorte de "batterie de tests" pour mesurer le degré de coagulabilité sanguine. Aucun test en lui-même ne saurait prétendre à rendre compte de l'état de thrombophilie du sang et cette combinaison est destinée à permettre des recoupements utiles au point de vue diagnostic.

1) La numération des thrombocytes a été exécutée selon la méthode de Feissly. Le comptage des éléments dans la cellule donne rapidement un chiffre absolu d'une grande précision. Néanmoins les variations du nombre des thrombocytes n'est pas toujours en relation avec une perturbation de la coagulabilité sanguine. Cependant, ces éléments, par leur importance dans le déclenchement et la formation du caillot, doivent figurer nécessairement dans le tableau d'une crase sanguine. Cette numération s'effectue à partir d'un échantillon de sang prélevé sur oxalate à la veine du pli du coude (5 cc. de sang sont introduits dans une fiole contenant 1/2 cc. desséché du mélange de Wintrobe : oxalate d'ammonium 1,2; oxalate de potassium 0,8; eau ad 100). Le taux normal de thrombocyte est de 200.000 ± 50.000 éléments par mm³.

2) Le temps de prothrombine selon la méthode de Quick a été mesurée à partir du plasma oxalaté (cf. supra) à 37° avec une solution de thromplastine particulièrement active et stable (Difco). Le temps normal correspond à un taux de 100% , il est de 14 secondes $\pm 0,5$.

3) Le temps de prothrombine du plasma dilué est d'un grand intérêt. Cette méthode sensibilise l'estimation de l'activité de la

prothrombine par un artifice de dilution qui, par surcroît, a l'avantage d'éliminer l'activité de certaines substances anticoagulantes naturelles. La technique de Link-Shapiro nous a paru simple et fidèle. Elle est basée sur l'idée que pour tout système enzymatique, il existe une relation entre l'activité et la concentration du ferment envisagé; mais l'augmentation de la concentration n'est proportionnelle à l'activité que dans certaines conditions de dilution, dont l'optimum se situe aux environs de 12,5 %. Le diluant utilisé est le sérum physiologique (NaCl à 0,9 %). Le temps moyen normal obtenu par ce procédé est de 38 secondes $\pm$ 3.

L'étude d'un facteur d'un complexe du système de la coagulation sanguine ne saurait suffire pour connaître l'état réel de la coagulation. Seul un temps de coagulation est susceptible d'orienter le clinicien et c'est pourquoi notre choix s'est porté sur le test de tolérance à l'héparine in vitro et le thrombélastrogramme.

4) Le test de tolérance à l'héparine in vitro, préconisé par Soulier est désormais classique. Nous avons imité exactement la méthode originale sans y apporter de modification. Il n'a été tenu compte, dans le présent travail, que du 4ème tube contenant une unité d'héparine. Ce test aisément réalisable est néanmoins sujet à des variations dont la solution calcique héparinée est responsable par suite de sa possible instabilité. Le temps de coagulation moyen après recalcification est de 14 min. $\pm$ 2 à la température de 37°. (Soulier et Le Bolloch).

5) Le thrombélastrogramme de Hartert nous apparaît comme un progrès décisif dans l'étude de la coagulabilité du sang. Elle se base sur l'observation visuelle et photokymographique simultanée de toutes les phases de la coagulation y compris la fibrinolyse à la température constante de 37°. L'enregistrement de ce phénomène est entièrement automatique et correspond à la mesure des variations d'élasticité du caillot de fibrine. Celle-ci doit s'effectuer dans un matériel spécial ne provoquant pas de rétraction.

Cette méthode encore peu répandue mérite une description plus détaillée.

Dans une cuvette cylindrique en acier poli v2a se trouve disposé un cylindre de même nature et dont les surfaces se trouvent à une certaine distance du fond et des parois de la cuvette. Le cylindre est suspendu à un fil de torsion en acier dont l'extrémité supérieure est fixe. Il est porteur d'un miroir qui réfléchit un rayon lumineux sur échelle transparente destinée à l'observation optique

directe. Un système d'enregistrement photographique permet d'obtenir une courbe, le thrombélastogramme. Reliée à un mécanisme d'entraînement la cuvette est mue par un mouvement de rotation périodique d'une durée de 9 sec. Ces oscillations autour de l'axe vertical balayant un angle de $4^{\circ} 45 \text{ min}$. Une fois la cuvette remplie avec 0.25 cm^3 de plasma citraté recueilli en milieu siliconé ou paraffiné, on recalcifie. Le cylindre est enfin amené en position. On recouvre alors d'une couche d'huile de paraffine la surface du plasma qui affleure aux bords de la cuvette et le mouvement pendulaire est mis en action. Le kymographe entraîne le papier photographique à la cadence de 2 millimètres par minute. Trois dispositifs permettent l'enregistrement simultané de trois courbes.

Dans une première phase, rien ne se produit apparemment le plasma restant liquide. Le spot lumineux inscrit une simple ligne droite de par son immobilité. Soudain le caillot de fibrine se constitue et les fibrilles perpendiculaires aux parois métalliques, entraînent le piston toujours plus fortement selon les oscillations périodiques imprimées par le mouvement d'horlogerie à la cuvette. La courbe thrombélastographique s'inscrit alors sous forme de 2 branches symétriques qui s'écartent avec plus ou moins de rapidité. Leur écartement est fonction directe de l'élasticité du caillot fibrineux.

Interprétation du Thrombélastogramme.

a) Le temps de réaction r est considéré comme écoulé lorsque l'écart du spot lumineux correspond à la valeur d'un millimètre sur le papier photosensible. Une simple échelle millimétrique permet de mesurer le temps de réaction r auquel l'on ajoute le temps de remplissage équivalent à une min. ou deux millimètres.

b) La vitesse de coagulation k correspond à la rapidité de formation du caillot et se détermine en mesurant la distance depuis la fin de r jusqu'à l'amplitude qui atteint $a = 20$ millimètres. On trace une verticale en ce point et l'on mesure la distance séparant le point terminal de r de celle-ci, soit la valeur k .

c) La valeur maxima de l'élasticité du caillot est mesurée par l'amplitude maxima de la courbe soit par la distance séparant en ce point le bord extérieur de la branche supérieure au bord intérieur de la branche inférieure. Cette valeur est convertie en E_{mx} grâce à la formule

$$E_{mx} = \frac{100 \ a}{100 \ a}$$

Après avoir atteint une valeur maxima, l'élasticité diminue progressivement dans les cas normaux.

Les valeurs normales d'après une statistique comportant 173 courbes provenant de sujets en bonne santé appartenant aux sexes âgés de 18 à 90 ans sont les suivantes :

temps de réaction r	18 mm + 5
vitesse de coagulation k	7 mm + 3
Elasticité maxima du caillot Emx	130 mm + 30

La thrombélastographie permet donc d'enregistrer les variations de l'élasticité du caillot en fonction du temps. La courbe qui en résulte rend fidèlement compte de toutes les phases de la coagulation du sang. L'élasticité du gel fibrineux apparaît comme une fonction essentielle du thrombus infiniment plus instructive que la viscosité sanguine ou la densité optique du caillot.

Ce test a l'avantage de représenter en fait une résultante de tous les facteurs de la coagulabilité sanguine soit les thrombocytes et tous les facteurs de la coagulation du plasma.

Interprétation des résultats.

Une série de 12 malades ont reçu une injection d'un diurétique mercuriel (Novurit, Thiomérine ou Salyrgan) après une préparation au chlorure d'ammonium pendant trois jours. Un malade (S.T.) a subi deux fois l'épreuve de diurèse provoquée à cinq mois de distance. L'étude des variations biologiques du sang a été réalisée sept fois 24 h. et huit fois 48 h. après l'injection de diurétique.

1) Examens généraux

Il est classique d'observer au cours des mouvements d'eau entre les divers compartiments de l'organisme (cellulaire, extra-cellulaire et vasculaire) provoqués par les diurétiques mercuriels des modifications du nombre des globules rouges, des globules blancs, du taux de l'hémoglobine et des protides, de la vitesse de sédimentation globulaire et enfin de la valeur hématocrite dans le sens d'une hémoc concentration.

Si l'on en juge par l'écart moyen obtenu, force nous est de constater que les variations ont été très faibles et statistiquement peu significatives (tableau 2).

Néanmoins, dans leur ensemble, les variations se sont

manifestées dans le sens d'une augmentation des globules rouges (+ 223.000), des globules blancs (+ 100), du taux d'hémoglobine (+ 2,9) et des protides totaux (+ 2,3) et de la valeur hématocrite (+ 4,1). Aucune conclusion ne peut ressortir de l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire.

Mentionnons que les cas 2, 4 et 12 (tableau 1) présentent une assez forte augmentation des globules rouges alors que les modifications du taux d'hémoglobine et des protides totaux ainsi que de la valeur hématocrite restent assez faibles. Cette anomalie entre dans les limites du coefficient d'erreur de ce type d'examen biologiques.

La modicité des déviations moyennes observées est due à notre avis aux faits suivants :

- Aucun patient de cette série n'a présenté une diurèse massive et les mouvements d'eau ont été d'une intensité moyenne.

- Les malades soumis à l'épreuve de la diurèse provoquée par injection d'un dérivé mercuriel ont été autorisés à boire d'assez grandes quantités de liquide de manière à éviter les phénomènes secondaires indésirables (asthénie, soif, crampes musculaires, etc.). Cette pratique empêche peut-être l'hémoconcentration de se manifester également dans son contexte biologique.

- Aucune relation précise n'a pu être établie entre l'état clinique du malade, surtout en ce qui concerne son état cardiovasculaire et le degré des variations des tests envisagés.

Malgré la modicité des modifications des érythrocytes, des leucocytes, de l'hémoglobine, de la valeur hématocrite et des protides totaux, l'ensemble des résultats statistiques témoigne en faveur d'un processus d'hémoconcentration provoqué par l'injection de divers diurétiques mercuriels dans les délais de 24 à 48 heures.

Cette hémoconcentration est considérée par certains auteurs comme une source d'hypercoagulabilité. SOULIER lui donne la première place dans un éditorial tout récent : "Brusques mouvements d'eau des liquides interstitiels vers le compartiment circulant". Ainsi que nous avons pu le confirmer en pratiquant un dosage de thromboplastique sur un liquide d'oedème prélevé à l'aide de tubes de Southey, les liquides interstitiels paraissent riches en facteurs thromboplastiques. Toute hémoconcentration subite, provoquée par une hémorragie brutale, une diurèse importante et brusque (diurétiques mercuriels), toute résorption rapide d'oedèmes (digitaline) provoquent une hypercoagulabilité. On sait d'ailleurs que, chez les sujets normaux, ni la digitaline,

ni les diurétiques mercuriels ne provoquent d'hypercoagulabilité en l'absence de diurèse.

2) Examens de la coagulabilité sanguine.

L'étude analytique des divers tests de la coagulabilité sanguine a donné les résultats suivants :

a) Les thrombocytes n'ont pas montré de variations numériques importantes, si ce n'est qu'un écart moyen négatif (- 956). L'augmentation de l'agglutinabilité après l'injection de diurétiques mercuriels (cas 2, 5 et 6) n'a pas permis leur estimation quantitative exacte. Sans tirer des conclusions définitives sur le fait de la fréquence d'amas plaquettaires dans ces conditions - d'autant plus qu'une erreur de technique est toujours possible-, il est intéressant de noter que ce phénomène n'a jamais été observé avant l'épreuve de diurèse. Nous n'accordons pas grande importance au fait que le nombre des plaquettes n'ait pas augmenté au cours de l'épreuve de diurèse. Leur diminution ne s'inscrit en aucune manière contre l'idée d'une hypercoagulabilité réactionnelle. Il faut tenir compte avant tout de l'état fonctionnel des thrombocytes qui n'est nullement proportionnel à leur nombre.

b) Le temps de prothrombine selon Quick reste pratiquement inchangé. La légère diminution du temps moyen (- 0,17 sec.) est minime. On peut donc conclure que dans les conditions données, l'activité de la prothrombine ne subit aucune augmentation.

c) Le temps de prothrombine selon Link-Shapiro confirme pleinement l'absence d'action des diurétiques sur la prothrombino-génèse et le comportement de la prothrombine. La très discrète diminution du temps moyen de coagulation (-3 sec.) est trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions valables.

d) Le test de tolérance à l'héparine in vitro de Soulier, reste pratiquement inchangé. Dans un certain sens, ce test confirme l'absence de modification de l'activité de la prothrombine sous l'influence d'une forte diurèse provoquée. Chez les 12 malades (13 épreuves), il est impossible de dépister une réaction d'hypercoagulabilité sanguine 24 ou 48 heures après l'injection de diurétiques mercuriels (écart moyen - 0,2 min.)

e) Le thrombélastogramme selon Hartert dans l'ensemble nous amène à des conclusions semblables, quoique les résultats moyens

soient tous en faveur d'une discrète augmentation de la coagulabilité sanguine. En effet, la courbe thrombélastographique de ces 12 cas se caractérise par une diminution du temps de réaction ($r = 2,6$), une accélération de la vitesse de coagulation ($k = 0,61$) et une augmentation de l'élasticité du caillot ($Emx = + 16$). Individuellement, les différents éléments de la courbe n'ont aucune signification absolue, étant donné que les variations observées se trouvent dans les limites supérieures d'erreur de la méthode. Cependant, le fait que les 3 éléments (r) (k) et (Emx) évoluent dans un même sens permet de suspecter une légère tendance thrombophile (Della Santa et Coll., Fischer et Coll. Hartert, Introzzi).

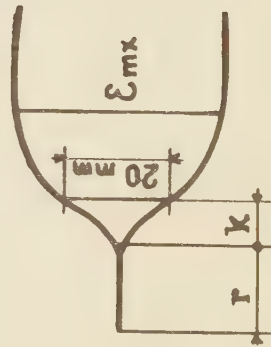
En conclusion, l'étude de la coagulabilité sanguine de 12 patient ayant reçu à 13 reprises une injection de diurétique mercuriel n'a montré aucune modification significative 24 ou 48 h. après celle-ci. Le taux des thrombocytes, le temps de prothrombine, le test de tolérance à l'héparine in vitro sont pratiquement restés inchangés. Seul le thrombélastogramme semble indiquer une très discrète tendance à l'hypercoagulabilité, mais dans des limites qui ne nous permettent pas de départager de manière définitive l'opinion des auteurs quant à l'action thrombogène des diurétiques mercuriels. Nous confirmerons indirectement l'opinion exprimée par MASS, dans sa thèse. Selon cet auteur, qui se base sur 250 cas, les diurétiques ne sont pas responsables des complications thrombo-emboliques.

Il est possible que des doses plus fortes de diurétiques mercuriels, une élimination urinaire plus massive et une diminution de l'apport de liquides au cours de l'expérimentation clinique déclenchent des mouvements d'eau brusques, capable de faire apparaître une hémococoncentration dangereuse et une activité thromboplastique des humeurs.

Nos conclusions ne sont pas purement négatives et tendent à démontrer l'innocuité relative d'un traitement par les diurétiques mercuriels dans certaines conditions cliniques.

HOPITAL CANTONAL - CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE - GENÈVE

DATE: THROMBELASTOGRAMME DE:
 N° (Méthode de Hartert)



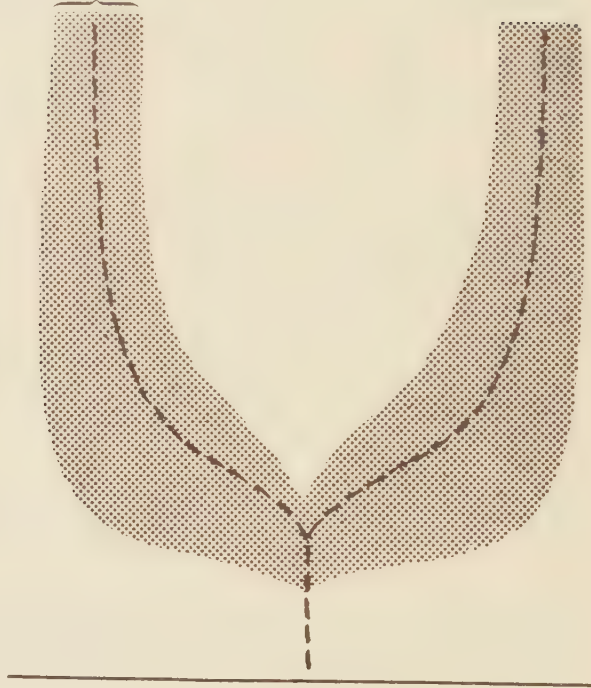
r (temps de réaction) =
 k (vitesse de coagulation) =
 εmx (élasticité maxima) =

Normal	
18	
7	
130	

Hypercoagulabilité

Limites normales

Hypocoagulabilité



Ces résultats ne peuvent être publiés sans en indiquer la source.

T A B L E A U N o I

Ensemble des résultats obtenus chez 12 malades (13 cas)

C a s		Globules rouges	Globules blancs	Hémoglobine %	Valeur Hématocrite %	Thrombocytes	Vitesse de Sédimenta- -tion		Protides Totaux	Temps de prothrombine (quick)	Temps de prothrombine (Link-Shapiro)	Test de tolé- rance à l'aspirine (Soulter)	Thrombo - Elastogramme (Hartert)			Dilurèse
							1ère heure	2ème heure					r	k	Em	
1	G.A. avant 24h. après 58 ans	5.180.000 5.080.000	9.500 7.450	92 88	52 52	184.000 144.000	3 2	- 6 - 6	6,7 -	15" 14 1/2"	55" 46"	15' 13'	12 11 1/2	5 1/2 5 1/2	127 113	?
2	S.T. avant 24h. après 68 ans	4.350.000 4.810.000	5.300 7.350	90 90	45 49	153.000 97.000 +pt. anas	13 16	- 34 - 36	7,4 7,8	15" 14"	43" 40"	23' 30'	18 1/2 10	8 3 1/2	127 194	
3	F.S. avant 48h. après 68 ans	4.340.000 4.700.000	7.400 5.950	82 86	— 56	190.000 205.000	3 8	- 7 - 15	6,7 6,3	15" 13 1/2"	44" 46"	16' 12'	11 16	4 7	113 150	1.600cc
4	V.L. avant 48h. après 70 ans	3.500.000 4.660.000 (?)	5.000 9.300	76 90	51 53	183.000 230.000	5 15	- 12 - 32	6,1 7,0	13 " 16 "	— 52"	15' 18'	12 9	3 2	163 170	5.000cc

T A B L E A U No I (Suite)

C a s		Globules rouges	Globules blancs	Hémoglobine %	Valeur Hématocrite %	Thrombocytes + amas	Vitesse de Sédimentation 2ème heure - heure	Protides Potaux	Temps de Prothrombine (Quick)	Temps de Prothrombine (Link-Shapiro)	Test de tolérance à l'Héparine (Soulier)	Thrombo- Elasto- gramme (Hartert)			Diurèse
												r	k	Em	
5	A.C. avant 48h. après 72 ans	4.700.000 4.400.000	6.200 7.600	86 95	51 —	160.000 — + amas	— —	7,7 —	12 1/2" 13 1/2"	— 40"	16' 17'	12 17	7 10	222 245	3.000cc
6	C.J. avant 48h. après 70 ans	3.990.000 3.900.000	6.600 8.200	76 86	41 41	259.000 en amas pas comptable	— —	6,7 —	14 1/2" 15"	40" 43"	16' 15'	— 15	— 4	— 300	3.000cc
7	F.I. avant 48h. après 67 ans	4.470.000 4.870.000	9.900 8.000	90 88	51 51	199.150 —	— —	5,7 6,3	17 1/2" 14 1/2"	44" 34"	20' 21'	29 16	4 5	317 186	2.400cc
8	H.M. avant 48h. après 78 ans	3.920.000 4.160.000	10.806 8.350	83 86	47 45	176.000 170.000	29 - 57 24 - 51	7,0 7,0	13" 14"	34" 41"	14' 21'	12 14	3 5,5	245 212	4.000cc
9	W.A. avant 24h. après 52 ans	5.020.000 5.060.000	7.200 8.000	90 90	47 48	220.000 244.000	7 - 21 7 - 18	6 1/2 7,7	15" 14"	35" 34"	13' 17'	17 11 1/2	7 4 1/2	150 203	3.200cc

TABLEAU No I (suite)

C a s		Globules rouges	Globules blancs	Hémoglobine %	Valeur Hématocrite %	Thrombocytes	Vitesse de sédimentation		Protides Totaux	Temps de Prothrombine (Quick)	Temps de Prothrombine (Link-Shapiro)	Test de tolérance à l'héparine (Soulier)	Thrombo- Elastogramme (Hartert)			Diurèse
							1ère heure	2ème heure					r	k	Em	
10	G.G. avant 24h. après 48h. après 41 ans	3.840.000 3.930.000 3.800.000	5.500 4.550 4.050	84 86 82	47 47 45	208.000 203.000 181.000	8 5 4	- - -	7,7 7,8 7,5	12 1/2" 13 1/2" 13"	37" 32" 37"	11" 13" 12"	14 13 14	8 6 5 1/2	104 122 113	3.850cc
11	L.P. avant 24h. après 54 ans	4.300.000 4.300.000	4.000 4.500	90 90	49 49	140.000 128.000	10 7	- -	5,5 5,5	15 1/2" 15"	54" 52"	24" 12"	11 1/2 10	4 3	138 186	2.700cc
12	B.M. avant 24h. après 48h. après 42 ans	3.940.000 4.400.000 4.720.000	4.800 5.000 4.700	86 88 88	48 50 49	172.000 183.000 157.000	9 7 14	- - -	7,7 8,0 7,8	15" 14 1/2" 14"	48" 32" 32"	20" 18" 18"	13 1/2 11 9	5 1/2 5 4 1/2	144 163 170	3.200cc
13	S.T. avant 24h. après 68 ans	3.800.000 3.950.000	5.200 6.000	75 78	45 49	250.000 250.000	13 15	- -	— —	13" 13"	28" 24"	18" 15"	18 1/2 10	8 3 1/2	127 194	3.000cc

Moyenne des résultats obtenus avant et après injection d'un diurétique mercuriel.

	Globules rouges	Globules blancs	Hémoglobine %	Valeur hématocrite %	Thrombocytes	Vitesse de sédimantation 1ère heure - 2ème heure	Protides totaux	Temps de prothrombine (Quick)	Temps de prothrombine (Link-Shapiro)	Test de toléran- ce (Soulter)	Thrombo- Elastogramme (Hartert)			Diurèse
											r	k	Em	
Avant	4.222.000	6.525	84,8	44,7	191,500	9,8 + 24,5	69,2	14",27	42"	17	15	5,57	165	
Après	4.445.000	6.625	87,7	48,8	190,544	10,3 + 25,3	71,5	14",10	39"	16,8	12,4	4,96	181	
Ecart + -	+ 223.000	+ 100	+2,9	+4,1	- 956	+0,5 + +0,8	+2,3	-0",17	-3"	-0,2	-2,6	-0,61	+16	

B I B L I O G R A P H I E

- 1) MACHT D.I. *Am. Heart Journal.* 31 460 - 469 1946
Thromboplastic properties of some mercurial diuretics.

- 2) PERE S. *Acta med. scandinav. (supp. 251)* 139 : 1-65
1950
Effects of digitalis, strophanthine + novurit (mercurophylline) on blood coagulation.

- 3) VOLINI I.F., LEVITT R.D. et MARTIN R. *J.A.M.A.* 128 : 12, 17, 1945
Sudden Deaths following mercuriel diuretics

- 4) MARKIN L. *New-York State J. Med.* 49 : 2429-2432, 1949
Underward effect of treatment with mercurial diuretics.

- 5) RUSSEK H.I., et ZOHMAN B.H., *J.A.M.A.* 139 : 922-923, 1949
Central thrombosis precipitated by injection of a mercuriel diuretic.

- 6) SHAPIRO S. et WEINER M. *Am. Heart J.* 41 749-754 1951
Acta haematol. 3 241-247 1950
An evaluation of methods of dicoumarol administration
The dilution of plasma in estimating pro-thrombin activity.

- 7) ANDERSON G.M. et HULL E. *American Heart J.* 39: 697, 702, 1950
The effect of Dicoumarol upon the mortality and incidence of thromboembolic complications in congestive heart failure.

- 8) MARVEL R.G. et SCHULLENBERGER W.A. *Am. Heart J.* 42: 194-211 1951.
Thrombo-embolic phenomena associated with rapid diuresis in treatment of congestive heart failure.

- 9) FROMENT R. Maroc medical (Casablanca) 32: 439-441, avril 1953.

Y a-t-il danger à utiliser largement les diurétiques mercuriels dans le traitement de l'insuffisance cardiaque?
- 10) CAHEN P. ITHIER S et FROMENT R. Archives mal. Coeur Vaisseaux (Paris) 46 : 446 - 454, mai 1953.

Les diurétiques mercuriels créent-ils un réel danger de thrombose chez les malades en insuffisance cardiaque ?
- 11) GORMSEN J. Ugeskrift pr Læger (Kobenhava) 115 : 34, 1395-1401, 1953.

Thrombo-embolic complications of rapid dehydration in cardiac decompensation.
- 12) BEAUMONT J.L. et LENEGRÉ J. Semaine Hôp. Paris 27 : 2128-2142 (1951)

La coagulabilité du sang dans l'insuffisance cardiaque.
- 13) LINK K.P. Harvey Lect. Series 39, 162 - (1943/44.
- 14) WISHART J.H., et CHAPMAN C.B. New England J.Med. 239 : 701, 704, 1948.

Dicoumarol Therapy in congestive heart failure.
- 15) SOULIER J.P. et LE BOLLOCH A.G. Rev. hématol. 5 2, 139 148-179 1950
Sang, 22, 122-132 1951

Le test de tolérance à l'héparine in vitro dans le contrôle du traitement par la dicoumarine.

Le test à l'héparine in vitro, test d'hypo-coagulabilité, son application au diagnostic des syndromes hémorragiques.

Test d'hypercoagulabilité, son application au diagnostic des thromboses.

- 16) HARTERT H. Deutsches Arch. f. Klin. Med. 199, 284-292 (1952)
199, 293-311 (1952) 199, 402-413 (1952)
 Compte rendu du 3e Congrès international de la Soc.
 intern. europ. d'hématologie, p.674 E.M.E.S.
 Rome 1952.
 Klinische Blutgerinnungsstudien mit Thrombelastographie.
- 17) MASS Howard Bob, de New-York, USA. Thèse No 2230, Genève, 1953.
 Diurétiques mercuriels et thromboses vasculaires
- 18) DELLA SANTA R. Praxis, 43, 89-93 (4 février 1954)
 Le traitement de l'infarctus du myocarde par les
 dérivés de la Dicoumarine. Son contrôle biologique.
 Thèse No 2066, Genève, 1952, Benno Schwabe & Co,
 éditeurs, Bâle.
- 19) DELLA SANTA R. et DURAFFOURD P. 1ère Conf. internat. sur les
 thromboses et embolies. p.590-597, Benno Schwabe
 & Co, Bâle, 1954.
 Dépistage de l'état thrombophile par la méthode de
 Hartert.
- 20) FEISSLY R. et MANDEL P. Considérations sur le diagnostic hématologique des états thrombotiques.
 Schweiz. Med. Wchnschr. 84 807-810, 1954.
- 21) FISCHER R. et MOGHISSI K. 1ère Conf. internat. sur les thromboses
 et embolies. p.597-605. Benno Schwabe & Co.
 Bâle, 1954.
 Thrombélastographie et Thromboses postopératoires.
- 22) INTROZZI P. Ve Congrès de la Soc. Europ. d'hématologie, p.463-
 465-Springer. Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1956.
 La diagnosi precoce della diatesi trombofiliche.
- 23) SOULIER J.P. Rev. F^{anç}. Etudes clin. et biol.
 L'hypercoagulabilité 1 499-503 1956.

